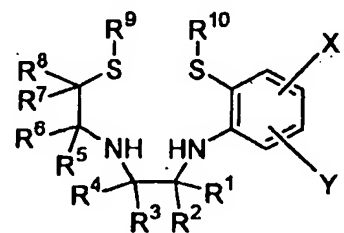


PCT

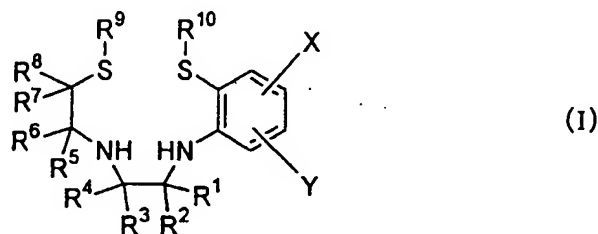
10/327.741  
 Applicant's Copy 世界知的所有権機関  
 国際事務局  
 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



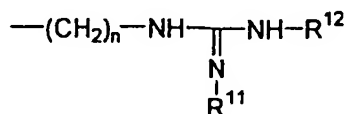
(51) 国際特許分類7 C07C 323/44, C07F 13/00, A61K 31/155, 31/28, 31/216, 49/00, 51/04 // C07M 5:00, A61K 103:10	A1	(11) 国際公開番号 WO00/44715  (43) 国際公開日 2000年8月3日(03.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00293  (22) 国際出願日 2000年1月21日(21.01.00)  (30) 優先権データ 特願平11/21224 1999年1月29日(29.01.99) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 第一ラジオアイソトープ研究所 (DAIICHI RADIOISOTOPE LABORATORIES, LTD.) [JP/JP] 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目17番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 籠谷秀明(KAGOTANI, Hideaki)[JP/JP] 〒283-0064 千葉県東金市川場1118-3-30E Chiba, (JP) 田沢周作(TAZAWA, Shusaku)[JP/JP] 〒286-0221 千葉県印旛郡富里町七栄52-22 Chiba, (JP) 渡辺将人(WATANABE, Masato)[JP/JP] 〒289-1321 千葉県山武郡成東町富田の290-4 Chiba, (JP) 的場 孝(MATOBA, Takashi)[JP/JP] 〒283-0005 千葉県東金市田間209-B201 Chiba, (JP)	押切 忍(OSHIKIRI, Shinobu)[JP/JP] 〒299-3234 千葉県山武郡大網白里町みずほ台1-18-2-201 Chiba, (JP) 佐伯浩之(SAEKI, Hiroyuki)[JP/JP] 〒283-0064 千葉県東金市川場26-1-201 Chiba, (JP) 井上 実(INOUE, Minoru)[JP/JP] 〒289-1345 千葉県山武郡成東町津辺150-1-A202 Chiba, (JP) 三木藤作(MIKI, Tousaku)[JP/JP] 〒134-0088 東京都江戸川区西葛西5-10-26-403 Tokyo, (JP) (74) 代理人 小野信夫(ONO, Nobuo) 〒101-0024 東京都千代田区神田和泉町1-13-1 水戸部ビル4階 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: NOVEL ARALKYLGUANIDINE COMPOUNDS (54)発明の名称 新規アラルキルグアニジン化合物  <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <math display="block">-(CH_2)_n-NH-C(=N(R^{11}))-NH-R^{12} \quad (1)</math> </div> (57) Abstract Radioactive diagnostic drugs which comprise $^{99m}Tc$ metal complexes and exhibit high accumulation level for the heart to be excellent in heart imaging. The drugs contain as the active ingredients novel aralkylguanidine compounds represented by formula (I) and radioactive metal complexes composed of the compounds and radioactive metals wherein $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7$ and $R^8$ are each hydrogen or lower alkyl; $R^9$ and $R^{10}$ are each hydrogen or aryl-substituted lower alkyl which may be further substituted; X is hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, or amino; and Y is a substituent represented by formula: (1)(wherein $R^{11}$ and $R^{12}$ are each hydrogen, lower alkyloxycarbonyl or aryl-substituted lower alkyloxycarbonyl; and n is an integer of 1 to 3).		

## (57)要約

心臓への集積レベルが高く、心臓をイメージングするのに優れたテクネチウム-99m金属複合体からなる放射性診断薬が開示されている。この放射性診断薬は一般式 (I)、



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ水素原子又は置換もしくは非置換のアリール低級アルキル基を示し、Xは、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基またはアミノ基を示し、Yは、次の基、



(ここで、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ水素原子、低級アルキルオキシカルボニル基又はアリール低級アルキルオキシカルボニル基を示し、nは1ないし3の整数を示す)で示される置換基を示す]

で表される新規アラルキルグアニジン化合物、およびこの化合物と放射性金属からなる放射性金属複合体を有効成分としている。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明細書

## 新規アラルキルグアニジン化合物

## 5 技術分野

本発明は、放射性金属複合体診断薬として有用な新規アラルキルグアニジン化合物、およびこの化合物を利用した、臨床核医学上有利且つ有用な画像診断の情報を提供できる放射性金属複合体診断薬等の医薬に関する。

## 1 0 背景技術

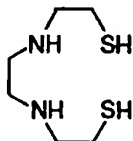
画像診断のイメージングに使用されている放射性化合物は、対象疾患領域の組織や器官を透過する放射線を放出する放射性同位元素により標識されていなければならない。好ましい放射性同位元素として、ヨード-123及びテクネチウム-99mなどが挙げられる。これら放射性同位元素のうち、特にテクネチウム-99mは優れた物理学的特性、すなわち、放射線のガンマ線エネルギーが140 keVで半減期が6時間という特性を有するため、放射線イメージング装置による撮像に適しており、臨床核医学上有用な画像診断の情報が得られるとして、ここ数年、当該元素を利用した画像診断薬に関する研究の進歩は著しい。

従来、心臓疾患領域の放射性画像診断薬として、特に交感神経のイメージング剤として、メタヨードベンジルグアニジン ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) がミシガン大学、D.M.Wieland 等 (J. Nucl. Med. 22 巻、22-31頁 1981 年) により報告され、以後臨床に供されている。しかしながら、これは高価なヨード-123で標識された診断薬であるため、ジェネレーターを使用してより安価に容易に入手でき、前記の通り、臨床医学上より有用な画像診断の情報が得られるテクネチウム-99mで標識された診断薬の開発が進められている。

最近、ペンシルベニア大学、H.F.Kung 等 (Proceedings of the 45th Annual

Meeting No. 955 1998 年) により、テクネチウム-99mで標識したベンジルグアニジン化合物が報告された。これは四座配位のジアミンジチオール配位子として、下式

5



で表される化合物を用い、この配位子にテクネチウム-99mが配位したペンダントタイプ金属複合体のベンジルグアニジン誘導体である。この化合物をラットに投与したところ、投与後1-4時間で、臓器量当たり投与量の0.18~0.20%の心臓への集積が認められることが報告されている。しかし、臨床医学上使用するためには、このレベルの心臓への集積量では十分とは言えない。すなわち、このテクネチウム-99m金属複合体からなるベンジルグアニジン化合物は、生体投与後の心臓への集積レベルが低いため、臨床医学上有用なイメージング剤としては不十分であり、診断薬として満足できるものではなかった。

また、特開平7-97361号公報及び米国特許5690904号(1997年)には、ヒトを含むほ乳動物の脳のイメージング剤として、高脂溶性のフェニルジアミンジチオール誘導体を利用することが開示されているが、心臓への集積性については全く記載されていない。

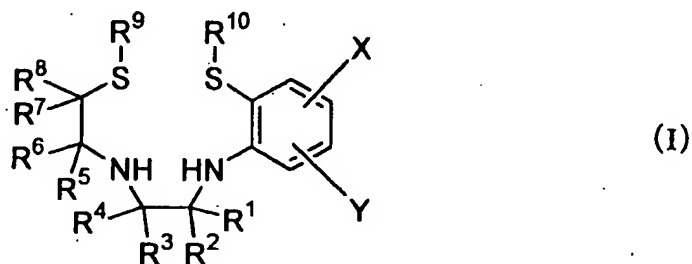
従って、心臓への集積レベルが高く、心臓をイメージングするのに優れたテクネチウム-99m金属複合体からなる放射性診断薬の提供が求められており、これを提供することが本発明の課題である。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく、心臓疾患領域イメージングに使用される優れた放射性診断薬を鋭意探索し、アラルキルグアニジン化合物にフェニルジ

アミンジチオール構造を組み入れた組み込みタイプの化合物デザインを初めて実現した。そして、この新規化合物は金属複合体形成性を有し、心臓疾患領域のイメージング剤等に使用される配位子として極めて優れたものであることを見出し、本発明を完成するに至った。

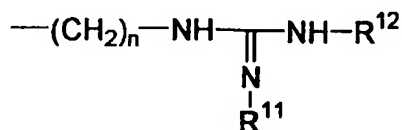
5 すなわち本発明は、次の一般式 (I)、



1 0

【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ水素原子又は置換もしくは非置換のアリール低級アルキル基を示し、Xは、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基またはアミノ基を示し、Yは、次の基、

1 5



2 0 (ここで、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ水素原子、低級アルキルオキシカルボニル基又はアリール低級アルキルオキシカルボニル基を示し、nは1ないし3の整数を示す)

で示される置換基を示す]

で表される新規アラルキルグアニジン化合物を提供するものである。

2 5

また、本発明は、上記アラルキルグアニジン化合物と放射性金属からなる放射性金属複合体を有効成分とする放射性診断薬等の医薬を提供するものである。

### 図面の簡単な説明

図1はテクネチウム-99m標識複合体調製液の犬におけるイメージング画像を示す図であり、図2は実施例8のテクネチウム-99m標識複合体の腫瘍細胞への取り込みを示す図であり、図3は実施例6のレニウム複合体のヒト神経芽細胞腫への取り込みに関するミカエリス・メンテンプロットを示す図であり、図4は実施例6のレニウム複合体のヒト神経芽細胞腫への取り込みに関するラインウェーバー・バルク逆数プロットを示す図である。

### 1 0 発明を実施するための最良の形態

本発明の新規アラルキルグアニジン化合物、即ち金属複合体の配位子化合物(以下、「配位子化合物」ということがある)は、上記式(1)に示すように四座配位のフェニルジアミンジチオール構造を有するものである。

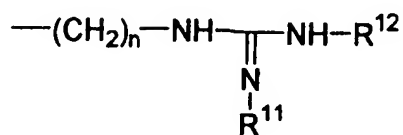
1 5 本発明のアラルキルグアニジン化合物において、一般式(1)中、 $R^1 \sim R^8$ で示される水素原子又は低級アルキル基の好ましい例としては、水素原子又はメチル基などが挙げられ、特に、後記式(1')で示す通り、 $R^1 \sim R^8$ がいずれも水素原子の場合が最も好ましい。

また、一般式(1)中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は、それぞれ水素原子を示すか、またはメルカプト基の一般的な保護基である置換もしくは非置換のアリール低級アルキル基を示すが、ここで、置換もしくは非置換アリール低級アルキル基の好ましい例としては、4-メトキシベンジル基などを挙げることができる。

2 0 一般式(1)中、Xで表される置換基は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基またはアミノ基を示すが、この中で好ましいものとして、水素原子を例示することができる。

2 5 なお、置換基Xは、フェニル基の3位から6位のいずれの位置において置換されていてもよい。

一般式 (I) 中、Y で表される置換基



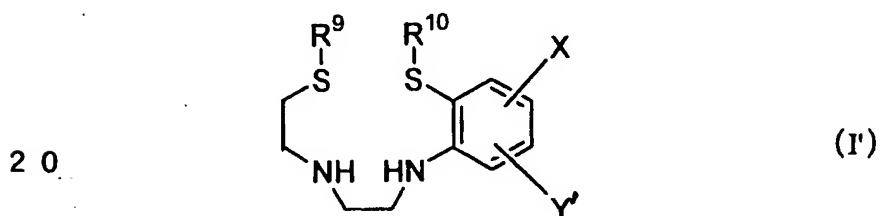
5

において、n は 1 ないし 3 の整数を示すが、特に、後記式 (I') で示されるとおり、n が 1 である場合が最も好ましい。

また、Y の中で、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> は、それぞれ水素原子を示すか、またはアミノ基の一般的な保護基である低級アルキルオキシカルボニル基もしくはアリール低級  
10 アルキルオキシカルボニル基を示すが、ここで低級アルキルオキシカルボニル基の好ましい例としては、例えば t-ブトキシカルボニル基等を挙げることができ、また、アリール低級アルキルオキシカルボニル基の好ましい例としては、例えばベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

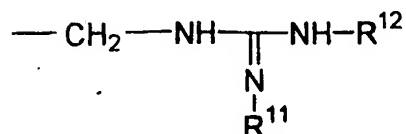
15 なお、置換基 Y は、フェニル基の 3 位から 6 位のいずれの位置において置換されていてもよい。

一般式 (I) で表される化合物の中で特に好ましいものとして、次の式 (I')



20

[式中、Y' は、次の基



25

(ここで、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ前記した意味を有する)  
で示される置換基であり、 $X$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記した意味を有する]  
で表される新規アラルキルグアニジン化合物を挙げることができる。

上記の一般式(1)表わされるアラルキルグアニジン化合物は、種々の方法で  
5 製造できるが、その一例を示せば以下のとおりである。

製造法1:

一般式(1)で表される化合物のうち、 $R^1 \sim R^8$ がいずれも水素原子で、かつ、  
 $n$ が1である化合物(1a)は、例えば以下の式で示される方法により合成でき  
る。

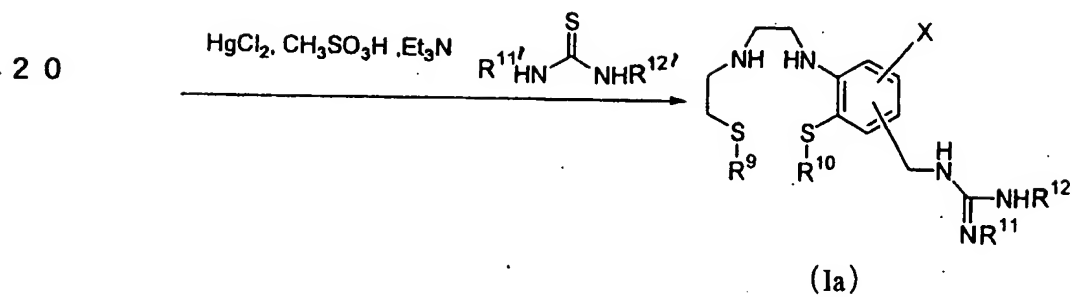
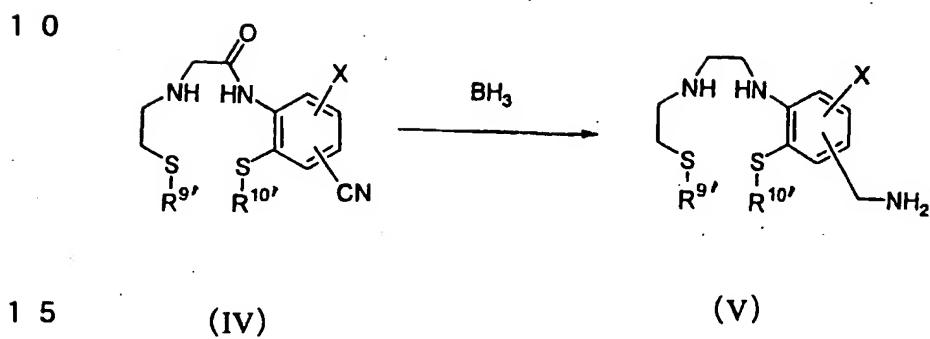
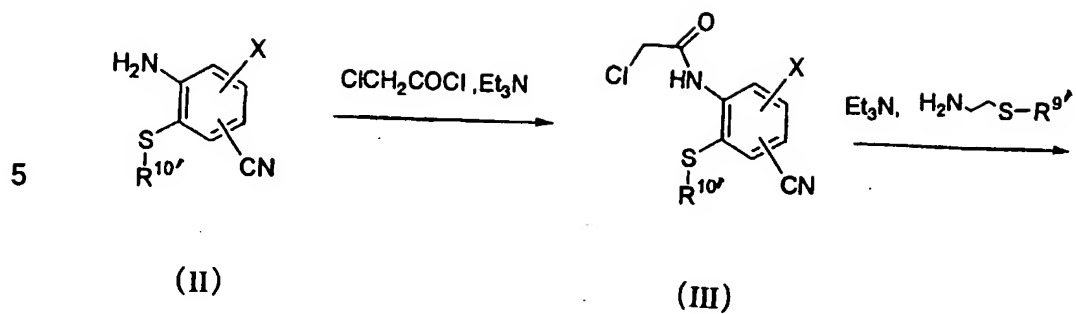
1 0

1 5

2 0

2 5





25

(式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はいずれも置換もしくは非置換アリール低級アルキル

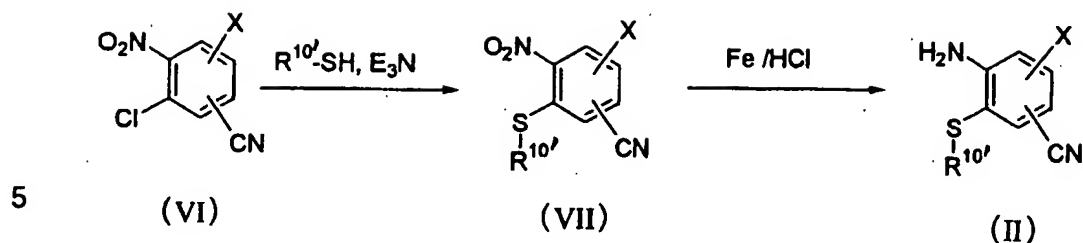
基を示し、 $R^{1'1'}$  および  $R^{1'2'}$  はいずれも低級アルキルオキシカルボニル又はアリール低級アルキルオキシカルボニルを示し、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $X$  は、いずれも前記した意味を有する)

- この方法を実施するには、まず、式 (II) で表されるアミノベンゾニトリルを
- 5 出発物質とし、これに塩基性条件下 (例えばトリエチルアミンの存在下)、クロロアセチルクロリドを反応させて中間化合物 (III) とする。次いで、この化合物 (III) に、H.F.Kung 等 (J. Med. Chem. 40 巻 9-17 頁 1997 年) の記載に順じて合成した  $R^9$  置換のアミノエチルメルカプタンを、塩基性条件下 (例えばトリエチルアミンの存在下) で反応させて化合物 (IV) を合成する。
- 1 0 更に、ボラン還元により化合物 (IV) 中のアミド基の還元とニトリル基のアミノメチル基への変換を行い、化合物 (V) を得る。最後に、この化合物 (V) に、 $HgCl_2$ 、トリメチルアミンの存在下、 $R^{1'1'}$ 、 $R^{1'2'}$  で置換されたチオウレアを反応させ、さらに必要に応じて、例えばトリフルオロ酢酸及びメタンスルホン酸等による緩和な条件で脱保護することにより、目的の化合物 (Ia) とする
- 1 5 ことができる。

なお、上記反応の出発物質である化合物 (II) は、例えば、以下の方法 (a) または (b) のいずれかの方法に従い合成できる。

方法 (a);

- E.M.Grivsky等 (Ind. Chim. Belge. 39 巻 490-500 頁 1974 年) の方法に順
- 2 0 じて合成できるハロゲン置換のニトロベンゾニトリル化合物 (VI) を、下式に従い、塩基性条件下 (例えばトリエチルアミンの存在下) で  $R^{10'}$  置換のメルカプタンと置換反応を行わせ、化合物 (VII) とする。この化合物 (VII) を  $Fe$ -塩酸で還元することにより、化合物 (II) が得られる。

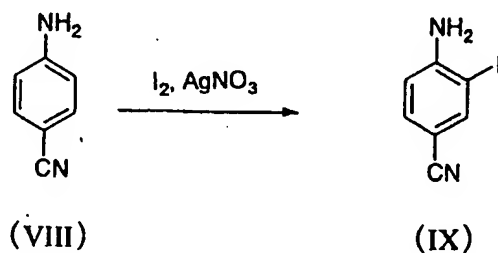


(式中、 $R^{10'}$  および X は前記した意味を有する)

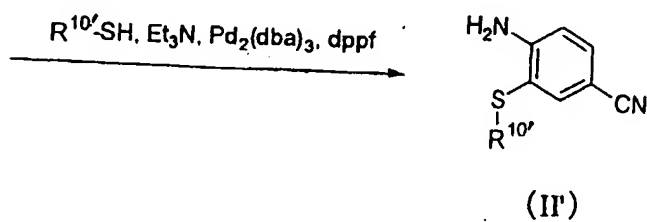
方法 (b) ;

p-アミノベンゾニトリル (化合物 (VIII)) を、例えば、硝酸銀触媒を用い  
 10 てヨード化して化合物 (IX) とし、次いで、これをパラジウム化合物の存在下、  
 $R^{10'}$  置換のメルカプタンと置換反応させて化合物 (II') を得ることができる。こ  
 こで、パラジウム化合物としては、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ジ  
 パラジウム (0) (以下「 $Pd_2dba_3$ 」と略す)、1, 1'-ビス (ジフェニル  
 フォスフィノ) フェロセン (以下、「 $dppf$ 」と略す) 等が用いられる。

15



20



25

(式中、 $R^{10'}$  および  $X$  は前記した意味を有する)

化合物 (II) のニトリル基の置換位置により、方法 (a) と方法 (b) を使い分けることができるが、化合物 (II) が  $p$ -アミノベンゾニトリル誘導体 (II') の場合には、前記方法 (a) よりも方法 (b) を採用することが好ましい。

5 製造法 2 :

一般式 (I) で示される化合物のうち、 $R^7$  および  $R^8$  の一方あるいは両方が低級アルキルであってもよい化合物 (Ib) は、製造法 1 で述べた中間化合物 (III) を出発物質として下式に従い合成できる。

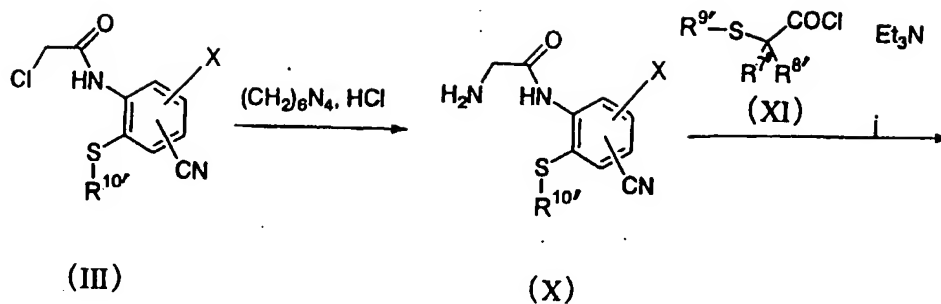
1 0

1 5

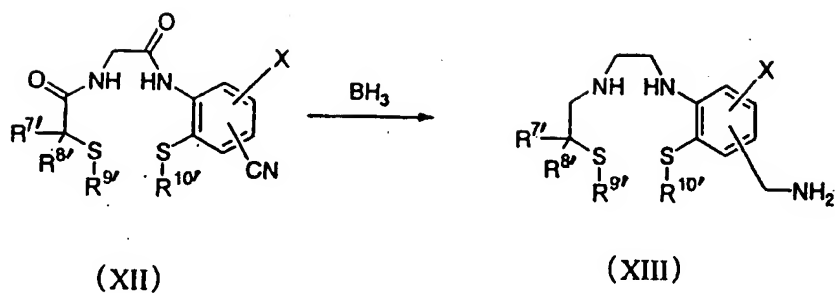
2 0

2 5

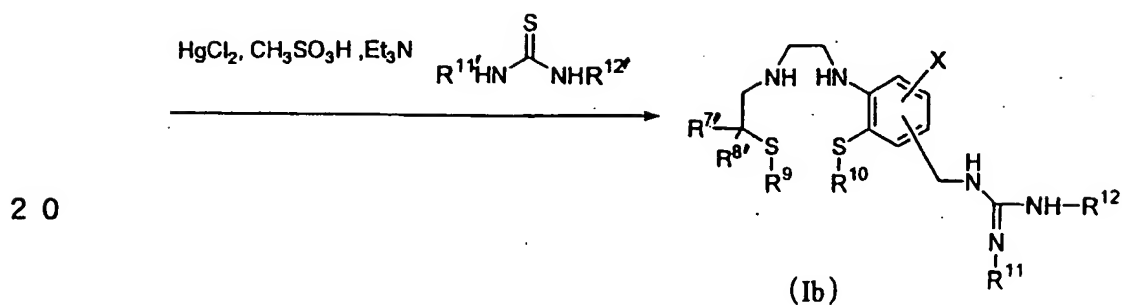
5



10



15



20

(式中、 $\text{R}^{7'}$  および  $\text{R}^{8'}$  は、水素原子または低級アルキル基を示すが、共に水素原子となることはなく、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{9'}$ 、 $\text{R}^{10'}$ 、 $\text{R}^{11'}$ 、 $\text{R}^{12'}$  および  $\text{X}$  はいずれも前記した意味を有する)

上記反応は、次のようにして実施される。

すなわち、まず化合物 (III) にヘキサメチレンテトラミンを反応させ、次いで塩酸処理して化合物 (X) とする。一方、別に  $R^{9'}$  置換のメルカプタンに  $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$  置換のプロモ酢酸を反応させ、これを酸クロリドに誘導した化合物 (XI) を調製する。ここで、化合物 (XI) の原料例を示すと、 $R^{9'}$  置換のメルカプタンとして

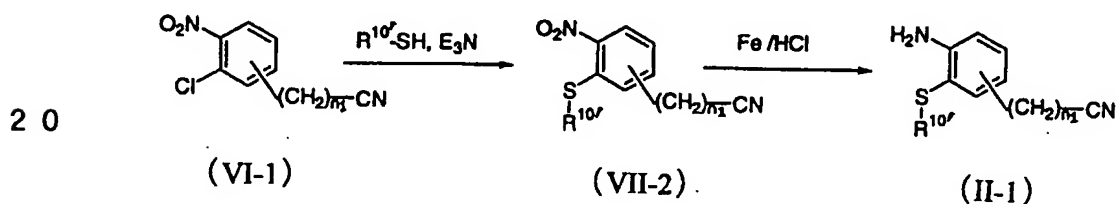
5 としては (4-メトキシフェニル) メタンチオール等が挙げられ、 $R^{8'}$  置換のプロモ酢酸としては 2-ブロモ-2-メチルプロパノイックアシッド等が挙げられる。

得られた化合物 (XI) と前記化合物 (X) とを塩基性条件下 (例えばトリエチルアミンの存在下) で反応させ、化合物 (XII) とする。更に、得られた化合物

10 (XII) を、製造法 1 で示したと同様に、ボラン還元して化合物 (XIII) とし、最後にこれをチオウレアと反応させ、必要に応じて脱保護することにより、目的の化合物 (Ib) とすることができる。

一般式 (I) で表される化合物のうち、 $n$  が 2 および 3 である化合物は、公知化合物から前記方法 (a) に準じ、E. M. G r i v s k y 等の方法に従い、ニトロベンゾニトリル化合物 (VI-1) を合成した後、下式に従いアミノベンゾニトリル (II-1) へと導き、製造法 1 と同様にして合成できる。

15



(式中、 $n_1$  は 2 または 3 の数を示し、 $R^{10'}$  は前記した意味を有する)

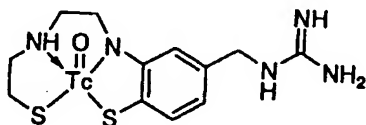
このようにして調製された本発明のアラルキルグアニジン化合物 (I) は、配

25 位子化合物として、放射性金属と反応させることにより放射性金属複合体を得ることが可能である。この場合、配位子化合物は必要に応じて放射性金属との反応

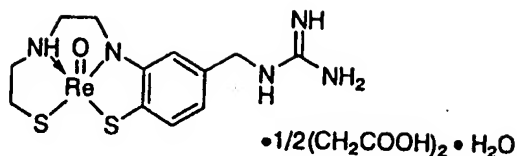
の直前に調製するとより好ましい結果が得られる。複合体の形成に好ましい放射性金属としては、例えば、テクネチウム-99m、放射性レニウム186/188等を挙げることができる。

- 本発明の放射性金属複合体の調製は、テクネチウム99-m金属複合体を例にとると、後記実施例8～10で示す通り、過テクネチウム酸ナトリウムと前記の配位子化合物の溶液を、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムと塩化第一スズの還元剤の共存下、反応させるなどの方法により実施出来る。場合により、テクネチウム-99m-金属複合体の安定化剤としてアスコルビン酸を添加すると、より好ましい。得られたテクネチウム-99m-金属複合体は、場合により、液体クロマトグラフィなどの方法により分離精製し、純度98～99%以上で得ることが可能である。

- かくして得られる本発明のテクネチウム-99m-金属複合体の構造は不明な部分もあるが、テクネチウム-99m-金属複合体の代わりに、非放射性レニウム金属複合体を調製して得られた結果から、以下のような構造であると推定される。



- 構造を調べるための上記試験は、後記実施例6～7で示すように、前記の配位子化合物の溶液にトリクロロオキシビストリフェニルフォスフィンレニウムを加えて反応させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィで分離精製して、レニウム金属複合体の1/2コハク酸塩・1水和物を得、その構造を元素分析、マススペクトルで解析することにより行われた。この解析により判明したレニウム金属複合体の構造式は次のとおりである。



5       そして、テクネチウム-99m-金属複合体とレニウム金属複合体の高速液体クロマトグラフィ測定における保持時間の比較から、テクネチウム-99m-金属複合体はレニウム金属複合体と同様な構造をもつことが明らかにされたことから、テクネチウム-99m-金属複合体は上記の構造と推定されたのである。

10       上記のテクネチウム-99m-金属複合体は、実施例8～10に示す通り、調製後、約6時間まで安定であることが確認され、安定に生体に投与することが可能であるため、例えば生体内の心臓疾患領域、腫瘍疾患領域等のイメージングに用いられる放射性診断薬等の医薬として優れた性質を有するものである。

15       本発明の医薬のうち、放射性診断薬は、例えば静脈注射などの非経口投与方法により投与することが可能であり、その投与量としては、核医学的にイメージングに必要且つ充分な放射線量を決定することが可能である。ヒトを対象として、例えば、放射性金属としてテクネチウム-99mを使用した場合、通常は1～50mCiの放射エネルギーの範囲を有することが好ましい。

20       また、本発明の放射性診断薬の調製に当たっては、例えば、マクロゴール、シクロデキストリンなどの可溶化剤、あるいは、例えば、アスコルビン酸などの安定化剤、また必要に応じて、例えば、酸、アルカリ、緩衝剤などのPH調節剤や、例えば、塩化ナトリウムなどの等張化剤などを配合していてもよい。更に、本発明の放射性診断薬は、各種の配合剤と共に、用時調製用のキットの形態でも提供が可能である。

25       一方、放射性レニウム186/188を用いて調製した放射性レニウム186/188金属複合体は、放射性治療薬、例えば転移性骨癌の痛みの緩和剤などと



しての使用が可能である。

この放射性治療薬は、前記放射性診断薬と同様に投与および調製することができる。

## 5 実施例

次に、実施例および試験例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらにより制約されるものではない。

### 実施例 1

- 1 0 1 - [ 3 - ( N , N ' - d i - t e r t - ブトキシカルボニルグアニジノメ  
チル ) - 2 - ( 4 - メトキシベンジルチオ ) フェニルアミノ ] - 2 - [ 2 -  
( 4 - メトキシベンジルチオ ) エチルアミノ ] エタン ( 化合物 D R D 2 6  
9 ) の合成 :

- ( 1 ) 2 - ( 4 - メトキシベンジルチオ ) - 3 - ニトロベンゾニトリルの合成  
1 5 ( 反応 a ) ;

エタノール 1 6 m l に 2 - クロロ - 3 - ニトロベンゾニトリル 4 . 8 g ( 2 6 .  
3 m m o l ) 、 4 - メトキシベンジルメルカプタン 4 . 0 5 g ( 2 6 . 3 m m o  
l ) およびトリエチルアミン 2 . 6 6 g ( 2 6 . 3 m m o l ) を加え 6 時間加熱  
還流した。一夜放置し析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄し目的とする黄  
2 0 色結晶 5 . 6 2 g を得た ( 収率 7 1 % ) 。

mp . 1 4 1 - 1 4 3 ° C

I R ( K B r ) : 2 2 3 0 c m <sup>-1</sup>

- ( 2 ) 3 - アミノ - 2 - ( 4 - メトキシベンジルチオ ) ベンゾニトリルの合成  
( 反応 b ) ;

- 2 5 含水エタノール ( エタノール 5 0 m l + 蒸留水 1 5 m l ) に、 2 - ( 4 - メト  
キシベンジルチオ ) - 3 - ニトロベンゾニトリル 5 . 1 8 g ( 1 7 . 2 4 m m o

1)、鉄粉(100 mesh) 10.4 g および濃塩酸 1.7 ml を加え 3 時間加熱還流した。反応後、ジクロロメタン:エタノール(1:1) 混液 100 ml × 2 で抽出し、抽出液を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し目的化合物である淡黄色結晶 4.49 g を得た(収率 97%)。

mp. 71–76°C

IR (KBr): 3470 (NH), 3370 (NH),

2230 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

(3) 3-クロロアセタミド-2-(4-メトキシベンジルチオ)ベンゾニトリルの合成(反応 c);

テトラヒドロフラン 45 ml およびエーテル 10 ml の混液に、3-アミノ-2-(4-メトキシベンジルチオ)ベンゾニトリル 4.74 g (17.56 mmol) およびトリエチルアミン 2.22 g (21.59 mmol) を加えた後、クロロアセチルクロライド 2.48 g (21.95 mmol) を滴下し室温で 15 時間攪拌した。その後 2 夜放置後、炭酸ナトリウム溶液(炭酸ナトリウム 1.27 g + 蒸留水 50 ml)を加えて中和し、ジクロロメタン 70 ml で抽出した。更に水層をジクロロメタン 25 ml × 2 で抽出した。有機層を合わせて、水洗し硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル)で精製し目的画分より得た結晶を酢酸エチルで再結晶 20 し淡褐色プリズム晶 5.38 g を得た(収率 88%)。

mp. 95–97°C

IR (KBr): 3290 (NH), 2230 (CN),

1690 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

(4) 2-(4-メトキシベンジルチオ)-3-[[2-(4-メトキシベンジルチオ)エチルアミノ]アセタミド]ベンゾニトリルの合成(反応 d);  
エタノール 10 ml に、3-クロロアセタミド-2-(4-メトキシベンジル

チオ) ベンゾニトリル 1. 14 g (3. 3 mmol)、トリエチルアミン 0. 36 g (3. 6 mmol) および 2-(4-メトキシベンジルチオ) エチルアミン 0. 66 g (3. 35 mmol) を加え、5 時間加熱還流した。反応後、エタノールを減圧留去し、ジクロロメタン 100 ml および蒸留水 50 ml を加え抽出し、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル) で精製して褐色油状物 1. 40 g を得た (収率 84%)。

IR (KBr): 3320 (NH), 3240 (NH),  
2230 (CN), 1700 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

(5) 1-[3-アミノメチル-2-(4-メトキシベンジルチオ) フェニルアミノ]-2-[2-(4-メトキシベンジルチオ) エチルアミノ] エタンの合成 (反応 e);

アルゴン気流下、無水テトラヒドロフラン 15 ml に 1 規定ボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液 20. 7 ml を加え、その後、2-(4-メトキシベンジルチオ)-3-[[2-(4-メトキシベンジルチオ) エチルアミノ] アセタミド] ベンゾニトリル 1. 40 g (2. 76 mmol) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解させた溶液を滴下し、外温 70℃ で 5 時間加熱還流した。その後 2 規定塩酸 15 ml を加え、反応を停止させ、更に 2 規定塩酸 15 ml、エタノール 10 ml を加えて 75℃ で 5 時間加熱した。冷却後、4 規定水酸化ナトリウム溶液 20 ml で中和し、ジクロロメタン 50 ml、同 20 ml、同 20 ml で抽出し食塩水で 2 回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 9: 1) で精製し黄色油状物 0. 58 g を得た (収率 42%)。

IR (KBr): 3360 (broad, NH)  $\text{cm}^{-1}$

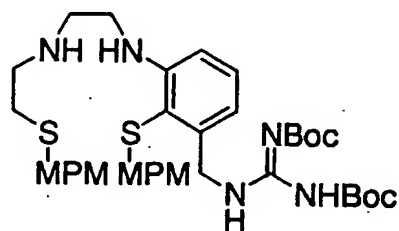
(6) 1-[3-(N, N'-di-tert-butylカルボニルグアニジノメチル)-2-(4-メトキシベンジルチオ) フェニルアミノ]-2-[2-(4-メトキシベンジルチオ) エチルアミノ] エタンの合成 (反応

f);

ジメチルホルムアミド 3 ml に、 $-10^{\circ}\text{C}$  で 1-[3-アミノメチル-2-(4-メトキシベンジルチオ)フェニルアミノ]-2-[2-(4-メトキシベンジルチオ)エチルアミノ]エタン 0.58 g (1.17 mmol)、Boc チオ尿素 0.32 g (1.17 mmol) およびトリエチルアミン 0.12 g (1.17 mmol) を加えた。その後、塩化第二水銀 0.32 g (1.17 mmol) を加え、30 分間攪拌した。次いで  $0^{\circ}\text{C}$  で 1 時間、室温で 3 時間攪拌した。その後、酢酸エチル 30 ml 加えて析出物を濾去し、更に酢酸エチルで洗浄した。ろ液を食塩水で洗浄、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン = 2: 1、ジクロロメタン: メタノール = 99: 1) で粗精製し、更に分取用 TLC (溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 9: 1) で精製して黄色油状物 0.20 g を得た (収率 23%)。

得られた標記化合物の構造式および物性は以下のとおりである。

15



20 IR (film): 3330 (NH), 1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  1.46 (9H, s, 3  $\text{CH}_3$ ), 1.48 (9H, s, 3  $\text{CH}_3$ ), 2.59–2.87 (6H, m, 3  $\text{CH}_2$ ), 3.18–3.09 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.66 (2H, s, S- $\text{CH}_2$ ), 3.76 (8H, s,  $\text{CH}_3\text{O} \times 2$ , S- $\text{CH}_2$ ), 4.59–4.65 (2H, m,  $-\text{CH}_2-$ ),

6. 59-7. 26 (12H, m, Ph, NH)

MS (FAB): m/z 740 (M+H)<sup>+</sup>

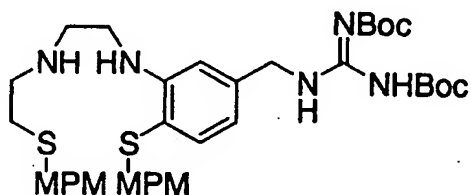
## 実施例 2

- 5 1-[5-(N, N'-di-tert-ブトキシカルボニルグアニジノメチル)-2-(4-メトキシベンジルチオ)フェニルアミノ]-2-[2-(4-メトキシベンジルチオ)エチルアミノ]エタンの合成 (化合物 DRC 112):

- 10 実施例 1 の反応 a ~ f に準じ、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリルを出発原料として、淡黄色油状物である 1-[5-(N, N'-di-tert-ブトキシカルボニルグアニジノメチル)-2-(4-メトキシベンジルチオ)フェニルアミノ]-2-[2-(4-メトキシベンジルチオ)エチルアミノ]エタンを得た。

得られた標記化合物の構造式および物性は以下のとおりである。

15



20

IR (film) : 3340 cm<sup>-1</sup> (NH), 1730 (CO) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

- 25 δ 1.48 (9H, s, CH<sub>3</sub>), 1.52 (9H, s, CH<sub>3</sub>),  
2.56-2.83 (6Hs, m, -CH<sub>2</sub>-), 3.08 (2H,  
br, CH<sub>2</sub>), 3.65 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 3.75

(6H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>),  
 4.47 (2H, d, CH<sub>2</sub>-NH), 6.54-7.25  
 (11H, m, Ph)

MS (FAB): m/z 740 (M+H)<sup>+</sup>

5

### 実施例 3

1- [4- (N, N'-di-tert-ブトキシカルボニルグアニジノメ  
 チル) -2- (4-メトキシベンジルチオ) フェニルアミノ] -2- [2-  
 (4-メトキシベンジルチオ) エチルアミノ] エタンの合成 (化合物 DRE  
 10 295):

(1) 4-アミノ-3-ヨードベンゾニトリルの合成;

エタノール 50 ml に 4-アミノベンゾニトリル 5.907 g (50 mmol)、  
 硫酸銀 15.55 g (50 mmol) およびヨウ素 12.7 g (50 mmol)  
 を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。残渣にジクロロ  
 15 メタンおよび 2 規定水酸化ナトリウム溶液を加えて抽出し、硫酸マグネシウムで  
 乾燥後、ジクロロメタンを減圧留去することにより目的とする紫色の結晶 11.  
 64 g を得た (収率 95%)。

IR (film) : 2220 cm<sup>-1</sup> (CN)

<sup>1</sup>H - NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

20 δ 4.65 (2H, br, NH), 6.71 (1H, d, Ph,  
 J=8.54 Hz), 7.34 (1H, dt, J=1.71 Hz,  
 J=8.54 Hz), 7.89 (1H, d, Ph, J=1.71 Hz)

(2) 4-アミノ-3-(4-メトキシベンジルチオ) ベンゾニトリルの合成;

アルゴン気流下、N-メチル-2-ピロリジノン 60 ml に、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>  
 25 366 mg (0.4 mmol)、dppf 887 mg (1.6 mmol)、4-  
 アミノ-3-ヨードベンゾニトリル 4.881 g (2.0 mmol) およびトリエ

チルアミン 5.575 ml (40 mmol) を加えて攪拌し、その溶液に 4-アミノ- $\alpha$ -トルエンチオール 2.786 ml (20 mmol) を滴下し、60℃で2時間加熱した。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣にジクロロメタンと飽和食塩水を加えて抽出し、その後チオ硫酸ナトリウムを加え洗浄した。硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ（溶媒；ジクロロメタン）に供し、目的とする化合物を得た（赤褐色油状物、5.5055 g）。

IR (film): 3460, 3360 (NH), 2220  $\text{cm}^{-1}$  (CN)

$^1\text{H-NMR}$  (9.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

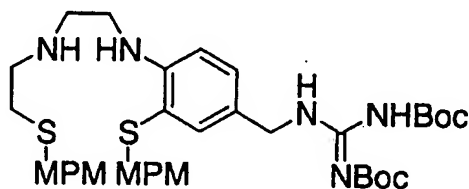
10  $\delta$  3.77 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O-}$ ), 3.83 (2H, s,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.80 (2H, br,  $\text{NH}_2$ ), 6.59–7.42 (7H, m, Ph, NH)

(3) 1-[4-(N, N'-di-tert-butylcarboxymethyl)phenylamino]-2-(4-methoxybenzylthio)phenylamino]-2-[2-(4-methoxybenzylthio)ethylamino]ethane (13) の合成;

実施例1の反応c～fに準じ、4-アミノ-3-(4-メトキシベンジルチオ)ベンゾニトリルから、黄色油状物である目的化合物を得た。

得られた標記化合物の構造式および物性は以下のとおりである。

20



25

IR (film): 3340  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1725 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ 1. 47 (s, 9H, CH<sub>3</sub> x 3), 1. 51 (s, 9H, CH<sub>3</sub> x 3), 2. 56-2. 84 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>- x 4), 3. 00-3. 27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3. 66 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3. 76 (s, 3H, OMex 3), 3. 77 (s, 3H, OMex 3), 3. 82 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4. 44 (d, 2H, -CH<sub>2</sub>-, J=4. 88), 6. 70-7. 26 (m, 11H, Ph)

MS (FAB): m/z 740 (M+H)<sup>+</sup>

10

#### 実施例 4

1-[5-(N, N'-di-tert-ブトキシカルボニルグアニジノメチル)-2-[2-(4-メトキシベンジルチオ)-2-メチルプロピルアミノ]エタン(DRC107)の合成:

15 (1) 3-アセタミド-4-(4-メトキシベンジルチオ)ベンゾニトリルの合成;

3-クロロアセタミド-4-(4-メトキシベンジルチオ)ベンゾニトリル 4. 38 g (12. 64 mmol)、ヘキサメチレンテトラミン 1. 77 g (12. 64 mmol) をクロロホルム 20 ml に加え、室温で 40 時間放置した。次  
20 いでヨウ化カリウム 2. 10 g (12. 64 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌し、その後 22 時間室温で放置した。反応液を減圧濃縮し、濃縮物に 5% 塩酸エタノール 80 ml を加えて、5. 5 時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣に重曹を加えて中和し、クロロホルム: エタノール (2: 1) 混液で抽出した。抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を減  
25 圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (溶媒: 酢酸エチル) に供し、目的物である淡褐色結晶 0. 67 g を得た (収率 16%)。



(2) 4-(4-メトキシベンジルチオ)-3-{[2-(4-メトキシベンジルチオ)-2-メチルプロピオンアミド]アセタミド}ベンゾニトリルの合成;

無水テトラヒドロフラン10mlに、3-アセタミド-4-(4-メトキシベン  
5 ジルチオ)ベンゾニトリル0.65(2.0mmol)、トリエチルアミン0.  
22g(2.2mmol)、2-(4-メトキシベンジルチオ)-2-メチルプロ  
ピオニルクロライド0.57g(2.2mmol)を加え、室温で一時間半攪  
拌した。反応後、クロロホルム:エタノール(=2:1)50mlを加え、1%  
炭酸カリウム溶液で中和後抽出し、更にクロロホルム:エタノール(=2:1)  
10 50mlで抽出した。抽出した有機層を合わせて水洗し、硫酸マグネシウム乾燥  
後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;酢酸エチル)  
を用いて精製し、目的とする淡褐色油状物1.10gを得た(収率100%)。

(3) 1-[5-アミノエチル-2-(4-メトキシベンジルチオ)フェニルア  
ミノ]-2-[2-(4-メトキシベンジルチオ)-2-メチルプロピル  
15 アミノ]エタンの合成;

アルゴン気流下、無水テトラヒドロフラン20mlに、4-(4-メトキシベ  
ンジルチオ)-3-{[2-(4-メトキシベンジルチオ)-2-メチルプロピ  
オンアミド]アセタミド}ベンゾニトリル1.10g(2.0mmol)を溶解  
させた後、1規定ボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液15ml(15mmol)  
20 を加え、5時間加熱還流した。次いで、2規定塩酸60mlおよびエタノール1  
0mlを加え、75℃で3時間加熱した。冷却後、4規定水酸化ナトリウム溶液  
40mlを加えて中和し、クロロホルムで抽出した。水洗および硫酸ナトリウム  
による乾燥後、減圧乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ジク  
ロロメタン:メタノール=10:1)で精製して目的化合物である淡黄色の油状  
25 物0.72gを得た(収率69%)。

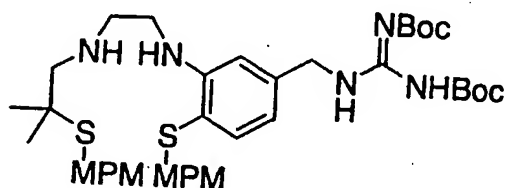
(4) 1-[5-(N, N'-di-tert-ブトキシカルボニルグアニジノ

メチル) - 2 - [ 2 - ( 4 - メトキシベンジルチオ ) - 2 - メチルプロピルアミノ ] エタンの合成 ;

ジメチルホルムアミド 1. 5 ml に、1 - [ 5 - アミノエチル - 2 - ( 4 - メトキシベンジルチオ ) フェニルアミノ ] - 2 - [ 2 - ( 4 - メトキシベンジルチオ ) - 2 - メチルプロピルアミノ ] エタン 0. 279 g ( 0. 53 mmol )、  
 5 N, N' - di - ( tert - ブトキシカルボニル ) チオウレアおよびトリエチルアミン 0. 123 g ( 0. 122 mmol ) を加え、- 10℃ で攪拌しつつ塩化水銀 0. 144 g ( 0. 53 mmol ) を加えて 30 分間反応させ、次いで 0℃ で 10 分間反応させた。その後、酢酸エチル 20 ml を加えて析出物を濾去し  
 1.0 た。その濾液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥後、減圧乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) で精製し、目的化合物である褐色油状物 0. 195 g を得た ( 収率 48 % )。

得られた標記化合物の構造式および物性は以下のとおりである。

1.5



2.0

IR ( film ) : 3330  $\text{cm}^{-1}$  ( NH ), 1720 ( CO )  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  - NMR ( 90 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :

$\delta$  1. 34 ( 6H, s,  $\text{CH}_3$  ), 1. 48 ( 9H, s,  $\text{CH}_3$  ),  
 1. 52 ( 9H, s,  $\text{CH}_3$  ), 2. 55 ( 2H, s,   
 -  $\text{CH}_2$  - NH ), 2. 65 - 3. 15 ( 4H, m,  $\text{CH}_2$  ),  
 2.5 3. 64 ( 2H, s, S -  $\text{CH}_2$  ), 3. 75 ( 6H, s,

Ome), 3. 79 (2 H, s, S-CH<sub>2</sub>), 4. 57 (2 H, d, CH<sub>2</sub>-NH), 6. 53-7. 16 (11 H, m, Ph)

#### 実施例 5

5        1- [4-クロロ-5- (N, N'-ジ-tert-ブトキシカルボニル  
グアニジノメチル) -2- (4-メトキシベンジルチオ) フェニルアミ  
ノ] -2- [2- (4-メトキシベンジルチオ) エチルアミノ] エタン  
(DRD150) の合成:

(1) 2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゾイックアシッドの合成;

10        氷浴下、濃硫酸 3 ml に 2, 4-ジクロロ安息香酸 0. 955 g を加えて攪拌  
した。その溶液に、発煙硝酸 0. 98 ml を 10 回に分け滴下した。滴下後、約  
30 分室温で攪拌した。冷却後、氷水を加え、約一時間攪拌した。その懸濁液を  
濾取し、冷水で洗い目的化合物 1. 15 g を得た (収率 97%)。

IR (film): 3200 cm<sup>-1</sup>

15        <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ 8. 10 (s, 1 H, Ph), 8. 50 (s, 1 H, Ph)

(2) 2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゾニトリルの合成;

上記 (1) で得た 2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゾイックアシッドから、  
E. M. Grivsky らの方法 (前掲) に従って合成した (収率 56%)。

20        IR (KBr) : 2240 cm<sup>-1</sup>

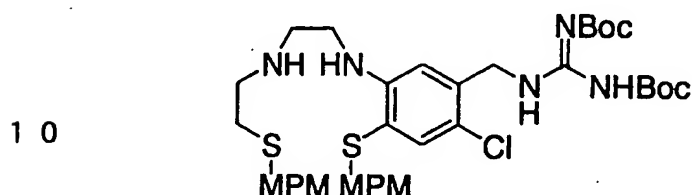
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

δ 7. 80 (s, 1 H, Ph), 8. 27 (s, 1 H, Ph)

(3) 1- [4-クロロ-5- (N, N'-ジ-tert-ブトキシカルボニル  
グアニジノメチル) -2- (4-メトキシベンジルチオ) フェニルアミ  
25        ノ] -2- [2- (4-メトキシベンジルチオ) エチルアミノ] エタン  
の合成;

実施例 1 の合成法に従い、2, 4-ジクロロ-5-ニトロベンゾニトリルを出発原料として a ~ f の反応を行い褐色油状物である 1-[4-クロロ-5-(N, N'-ジ-tert-ブトキシカルボニルグアニジノメチル)-2-(4-メトキシベンジルチオ)フェニルアミノ]-2-[2-(4-メトキシベンジルチオ)エチルアミノ]エタンを得た。

得られた標記化合物の構造式および物性は以下のとおりである。



IR (film) :  $3340\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1730\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

15  $\delta$  1.48 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 (9H, s,  $\text{CH}_3$ ),  
2.58 - 3.16 (8H, m,  $\text{CH}_2$ , NH), 3.64  
(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ),  
3.82 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.63 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ),  
6.69 - 7.27 (10H, m, Ph)

#### 20 実施例 6

2-[2-(5-グアニジノメチル-2-メルカプトフェニルアミノ)エチルアミノ]エタンチオレート オキサソレニウム 0.5 コハク酸塩 1 水和物 (化合物 DRC112 のオキサソレニウム体) の合成:

25 実施例 2 で得た化合物 300 mg ( $4.05 \times 10^{-4}\text{ mol}$ ) にトリフルオロ酢酸 4.05 ml およびアニソール 132  $\mu\text{l}$  を加えた溶液に、メタンスルホン酸 1.22 ml を滴下し、 $0^\circ\text{C}$  で 1 時間反応させた。反応液を減圧濃縮

した溶液に、水 20 ml とジエチルエーテル 40 ml を加えて水層を抽出した後、水を減圧留去して薄黄色油状物 2 - [2 - (5 - グアニジノメチル - 2 - メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エタンチオールを得た。

この油状物に、メタノール 20 ml、1 規定酢酸ナトリウムのメタノール溶液  
5 40 ml、トリクロロオキシソピストリフェニルフォスフィンレニウム 337.5 mg ( $4.05 \times 10^{-4} \text{ mol}$ ) を加え、3 時間還流した。この反応液を約 5 ml に濃縮し、逆相 C-18 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : 20 mM コハク酸水溶液 / エタノール = 70 / 30) で単離することにより、薄黄褐色の残渣を得た。この残渣にメタノール / ジメチルスルホキシド (= 50 / 50) 約 3 ml を加え、逆相 C-18 シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
10 (溶出液 : メタノール / 水 = 10 / 90、メタノール / 水 = 95 / 5 の順に展開) で精製し、黄褐色沈殿物の 2 - [2 - (5 - グアニジノメチル - 2 - メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エタンチオレートオキシレニウム 0.5 コハク酸塩 1 水和物 [=  $M \cdot 0.5 (\text{CH}_2\text{COOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 20.5 mg  
15 g ( $3.56 \times 10^{-5} \text{ mol}$ ) を得た。

本化合物を薄層クロマトグラフィー (薄層板 : KC18F、展開溶媒 : メタノール / 水 / 酢酸 = 80 / 20 / 1) で分析したところ、 $R_f$  値  $0.69 \pm 0.04$  に単一のスポットを認め、坂口試薬を用いた呈色反応に対して陽性であった。

本化合物のマススペクトルにおいて  $m/z = 500$  ( $(M+H)^+$ ) のピークを  
20 観測した。元素分析の結果は以下のとおりであった。

実測値 / %

C, 29.48 ; H, 3.97 ; N, 12.00

計算値 / % ( $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{ReS}_2$ )

C, 29.21 ; H, 4.03 ; N, 12.16

25 以上のことから、合成したレニウム複合体は、オキシレニウムコアと 2 - [2 - (5 - グアニジノメチル - 2 - メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エ

タンチオールが1 : 1の組成比をもつ単核化合物であることが明らかとなった。

また、2 - [2 - (5 - グアニジノメチル - 2 - メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エタンチオールを配位子とするテクネチウム - 99m 標識複合体と上記のレニウム複合体の高速液体クロマトグラフィー測定を行い、保持時間  
5 を比較したところ、テクネチウム - 99m 標識錯体は8.4分、レニウム体は7.9分とほぼ同一の保持時間であった。この結果、テクネチウム - 99m 標識複合体の構造は、レニウム複合体と同様であることが示唆された。

<高速液体クロマトグラフィー測定条件>

1 0 カラム : TSK gel ODS 120T 4.6mm×25cm  
溶媒 : (20mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> aq. / THF = 95 / 5) /  
EtOH = 60 / 40  
流速 : 0.5ml/min  
検出波長 : 254nm

1 5 実施例 7

2 - [2 - (4 - グアニジノメチル - 2 - メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エタンチオレート オキソレニウムトリフルオロ酢酸塩 (化合物 DRE 295 のオキソレニウム体) の合成 :

2 0 実施例 3 で得た化合物 155mg ( $2.09 \times 10^{-4}$ mol) にトリフルオロ酢酸 2.09ml およびアニソール 69 $\mu$ l を加えた溶液に、メタンスルホン酸 0.627ml を滴下し、0℃ で 1 時間反応させた。反応液を減圧濃縮した後、水 10ml とジエチルエーテル 20ml を加えて水層を抽出し、水を減圧留去して薄黄色油状物 2 - [2 - (4 - グアニジノメチル - 2 - メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エタンチオールを得た。  
2 5 この油状物に、メタノール 10ml、1 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 9ml、トリクロロオキソビストリフェニルフォスフィンレニウム 1.74.

8 mg ( $2.10 \times 10^{-4}$  mol) を加え、24 時間還流した。この反応液を約 2 ml に濃縮した後、ジメチルスルホキシド 1 ml を加え、この溶液を逆相 C-18 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：メタノール／水／トリフルオロ酢酸＝30／70／0.1）で単離した後、メタノール－ジエチルエーテルで再結晶を行い、褐色沈殿物の 2- [2- (4-グアニジノメチル-2-メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エタンチオレートオキソレニウムトリフルオロ酢酸塩 [=  $M \cdot CF_3COOH$ ] 105.0 mg ( $1.71 \times 10^{-4}$  mol) を得た。

本化合物を薄層クロマトグラフィー（薄層板：KC18F、展開溶媒：メタノール／水／酢酸＝80／20／1）で分析したところ、 $R_f$  値  $0.74 \pm 0.02$  に単一のスポットを認め、坂口試薬を用いた呈色反応に対して陽性であった。本化合物のマススペクトルにおいて  $m/z = 500$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> のピークを観測し、赤外吸収スペクトルにおいて  $930\text{ cm}^{-1}$  にレニウム－酸素二重結合に由来する吸収を観測した。元素分析の結果は以下のとおりであった。

15 実測値／％

C, 27.46 ; H, 3.23 ; N, 11.41

計算値／％ ( $C_{14}H_{19}N_5O_3F_3ReS_2$ )

C, 27.45 ; H, 3.13 ; N, 11.43

以上のことは、合成したレニウム複合体は、オキソレニウムコアと 2- [2- (4-グアニジノメチル-2-メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エタンチオールが 1 : 1 の組成比をもつ単核化合物であることを示す。

また、2- [2- (4-グアニジノメチル-2-メルカプトフェニルアミノ) エチルアミノ] エタンチオールを配位子とするテクネチウム-99m 標識複合体と上記のレニウム複合体の高速液体クロマトグラフィー測定を行い、保持時間を比較したところ、テクネチウム-99m 標識錯体は 6.5 分、レニウム体は 6.0 分とほぼ同一の保持時間であった。この結果、テクネチウム-99m 標

識複合体の構造はレニウム複合体と同様であることが示唆された（高速液体クロマトグラフィー測定条件は実施例 6 と同じ）。

#### 実施例 8

##### 5 テクネチウム-99m 標識複合体の調製 ( $^{99m}\text{Tc}-\text{DRD}269$ ):

実施例 1 で得た化合物 12 mg ( $16\text{ }\mu\text{mol}$ ) をトリフルオロ酢酸 0.16 ml に溶解させた後、アニソール 5.1  $\mu\text{l}$ 、メタンスルホン酸 48  $\mu\text{l}$  を加え室温で約一時間攪拌した。反応後、トリフルオロ酢酸を減圧留去した。残渣に水 5 ml を加え、ジエチルエーテル 10 ml で洗浄し、水層を減圧留去した。その残渣を 1.0 N および 0.1 N の NaOH 溶液を用いて中和し、100 mM 磷酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.0) に溶解し、0.3~0.5 mg/ml の濃度とした。

この溶液 2.0 ml に対し、60 mCi/ml の過テクネチウム酸ナトリウム溶液 0.5 ml および 1.0 mg/ml のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムと 0.1 mg/ml の塩化第一スズを含む溶液 0.5 ml を加えて混合し、約 105℃ で 30 分間加熱後、室温で 15 分間放冷した。その後、混合比が 20 mM 磷酸ナトリウム溶液/THF=95/5 である溶液とエタノールを 60/40 の割合で混合し、これを移動相として HPLC を用いて標識液を分離精製した。また、テクネチウム錯体安定化剤としてアスコルビン酸を 10 mg 添加した。

20 この分取溶液に酸素を通気し、有機溶媒を除去し、約 100~150  $\mu\text{Ci}$ /ml に希釈して 0.22  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターで濾過し、実施例 1 の化合物とテクネチウム-99m との複合体調製液を製した。この調製液の純度は、メタノール/水/酢酸=80/20/1 を展開溶媒として KC18 の薄層板を用いる TLC で分析した。テクネチウム-99m 標識複合体の R<sub>f</sub> 値は約 0.5、HPLC による保持時間は 7.6 分、純度は、99% 以上であった。結果を表 1 に示す。



## 実施例 9

テクネチウム-99m標識複合体の調製 ( $^{99m}\text{Tc}-\text{DRD}112$ ):

実施例 2 で得られた化合物を用い、実施例 6 と同様にしてテクネチウム-99m標識複合体調製液を製した。このテクネチウム-99m標識複合体の R f 値は約 0.5、HPLC による保持時間は 8.0 分、純度は、99%以上であった。結果を併せて表 1 に示す。

## 実施例 10

10      テクネチウム-99m標識複合体の調製 ( $^{99m}\text{Tc}-\text{DRE}295$ ):

実施例 3 で得られた化合物を用い、実施例 8 と同様にしてテクネチウム-99m標識複合体調製液を製した。テクネチウム-99m標識複合体の R f 値は約 0.5、HPLC による保持時間は 6.7 分、純度は、99%以上であった。結果を併せて表 1 に示す。

15

## 実施例 11

テクネチウム-99m標識複合体の調製 ( $^{99m}\text{Tc}-\text{DRD}107$ ):

実施例 4 で得られた化合物を用い、実施例 8 と同様にしてテクネチウム-99m標識複合体調製液を製した。テクネチウム-99m標識複合体の R f 値は約 0.4、HPLC による保持時間は 13.2 分、純度は、98%以上であった。結果を併せて表 1 に示す。

20

## 実施例 12

テクネチウム-99m標識複合体の調製 ( $^{99m}\text{Tc}-\text{DRD}150$ ):

25      実施例 5 で得られた化合物を用い、実施例 8 と同様にしてテクネチウム-99m標識複合体調製液を製した。テクネチウム-99m標識複合体の R f 値は約 0.

5、HPLCによる保持時間は14.7分、純度は、99%以上であった。結果を併せて表1に示す。

表 1

	Rf 値	純度(%)		保持時間(分)
		標識直後	6 時間後	
<sup>99m</sup> Tc- DRD269	0.5	99.5	99.5	7.6
<sup>99m</sup> Tc- DRC112	0.5	99.5	98.9	8.0
<sup>99m</sup> Tc- DRE295	0.5	99.3	98.4	6.7
<sup>99m</sup> Tc- DRC107	0.4	98.1	99.4	13.2
<sup>99m</sup> Tc- DRD150	0.5	99.0	98.6	14.7

## 試験例 1

テクネチウム-99m複合体のラットにおける体内動態：

実施例8～12で得た各テクネチウム-99m標識複合体調製液を、それぞれ300μlずつ、予めチオペンタバルビタールで麻酔を施したSD系雄ラット(8週齢180～220g体重)の大腿静脈より投与した。投与後ラットを屠殺し、投与後の放射能の体内動態を計測した。その結果を、実施例8で得たテクネチウム-99m標識複合体については表2に、実施例9で得た同複合体については表3に、実施例10で得た同複合体については表4に、実施例11で得た同複合体については表5に、実施例12で得た同複合体については表6に、それぞれ示した。

表 2  $^{99m}\text{Tc}$ -DRD269の体内分布 %Dose/g

	2分	5分	30分	120分
心臓	1.72	1.62	1.32	1.01
肺臓	1.59	1.10	0.63	0.40
肝臓	2.56	2.37	1.57	1.05
脾臓	0.99	0.74	0.25	0.10
腎臓	17.74	15.24	4.52	3.35
副腎	1.56	1.34	1.06	0.41
小腸	1.90	3.37	7.38	8.93
血液	0.22	0.10	0.05	0.04
尿*	0.13	2.91	15.48	20.25
甲状腺*	0.09	0.07	0.04	0.03
心/血比	7.71	15.79	27.40	24.99
心/肺比	1.08	1.47	2.10	2.53

\* %Doseで示す。

実施例1の化合物とテクネチウム- $^{99m}\text{Tc}$ との複合体調製液( $^{99m}\text{Tc}$ -DRD269)は、心臓への集積率は約1.7%Dose/gと高く、2時間後でも約1%Dose/gであり、心臓に保持されている。また、肝臓への集積が低い点や心臓/血液比が高い点などから画像上より心臓の描出が鮮明になることが期待される。肺や血液への集積率は低く、時間を追う毎に減少している。また他の臓器に関しては副腎へ集積し保持されている。肝臓、腎臓へは初期に高い集積が見られるが、肝臓から小腸、腎臓から尿へと経時的に集積率は移行し、肝胆道系および尿から体外へ排出され、体内に蓄積されないことを示している。

表 3  $^{99m}\text{Tc}$ -DRC112の体内分布 %Dose/g

	2分	5分	30分	120分
心臓	1.08	1.05	1.08	1.09
肺臓	0.86	0.60	0.59	0.55
肝臓	4.49	4.66	4.02	2.16
脾臓	0.78	0.62	0.43	0.17
腎臓	16.95	16.12	5.00	1.13
副腎	1.96	1.75	1.34	1.37
小腸	0.88	0.85	2.06	5.08
血液	0.18	0.12	0.08	0.06
尿*	0.10	0.77	14.94	24.58
甲状腺*	0.06	0.05	0.05	0.04
心/血比	5.88	8.82	12.86	19.06
心/肺比	1.26	1.75	1.83	1.98

\* %Doseで示す。

実施例2の化合物とテクネチウム-99mとの複合体調製液 ( $^{99m}\text{Tc}$ -DRC112) は、心臓への集積率が約1%Dose/gと高く、さらに2時間後の集積率も1%Dose/gであり、心臓に保持されている。肝臓は実施例1の化合物とテクネチウム-99mとの複合体 ( $^{99m}\text{Tc}$ -DRD269) に比べて高い集積率である。

表 4  $^{99m}\text{Tc}$ -DRE295の体内分布 %Dose/g

	2分	5分	30分	120分
心臓	1.51	1.46	1.57	1.61
肺臓	1.11	1.07	0.66	0.46
肝臓	3.84	3.48	2.78	1.99
脾臓	1.09	0.86	0.33	0.15
腎臓	14.53	15.26	2.08	1.76
副腎	1.08	1.13	1.09	0.62
小腸	1.16	1.18	3.02	5.25
血液	0.19	0.10	0.08	0.06
尿*	0.04	0.39	19.65	20.04
甲状腺*	0.08	0.07	0.04	0.03
心/血比	7.80	14.76	20.57	26.06
心/肺比	1.36	1.36	2.38	3.50

\* %Doseで示す。

実施例3の化合物とテクネチウム-99mとの複合体調製液( $^{99m}\text{Tc}$ -DRE295)は、初期の集積率については実施例1の化合物とテクネチウム-99mとの複合体調製液( $^{99m}\text{Tc}$ -DRD269)と同程度であり、さらにこれらの標識体の中で最も心臓に保持される傾向が見られた。

表 5  $^{99m}\text{Tc}$ -DRC107の体内分布 %Dose/g

	2分	5分	30分	120分
心臓	0.37	0.23	0.18	0.16
肺臓	0.96	0.67	0.40	0.36
肝臓	5.37	6.45	6.59	2.95
脾臓	1.06	0.83	0.62	0.32
腎臓	8.84	10.80	9.36	2.92
副腎	0.88	0.92	1.04	1.25
血液	0.89	0.41	0.13	0.09
甲状腺*	0.07	0.05	0.04	0.04
心/血比	0.42	0.58	1.40	1.66
心/肺比	0.39	0.34	0.45	0.44

\* %Doseで示す。

実施例4の化合物とテクネチウム-99mとの複合体調製液 ( $^{99m}\text{Tc}-\text{DR C107}$ ) は、心臓への集積率は実施例1~3の複合体に比べて低値であったが、肺臓、肝臓、血液からの速やかな消失が認められた。

5

表 6  $^{99m}\text{Tc}-\text{DRD150}$  の体内分布 %Dose/g

	2分	5分	30分	120分
心臓	0.68	0.61	0.47	0.57
肺臓	0.84	0.66	0.38	0.45
肝臓	6.67	7.78	7.29	5.62
脾臓	1.20	0.92	0.49	0.29
腎臓	15.50	17.92	15.64	9.47
副腎	1.42	1.71	1.01	0.93
小腸	0.73	0.69	1.25	4.15
血液	0.67	0.26	0.14	0.07
尿*	0.02	0.04	0.34	5.03
甲状腺*	0.07	0.04	0.03	0.03
心/血比	1.01	2.32	3.44	8.50
心/肺比	0.81	0.92	1.24	1.27

10

\* %Dose で示す。

- 15 実施例5の化合物とテクネチウム-99mとの複合体調製液 ( $^{99m}\text{Tc}-\text{DR D150}$ ) は、初期の心臓への集積率は比較的良好であり、2時間後においても保持される傾向が認められた。肺臓、血液からの消失は速やかであった。

## 試験例2

- 20 テクネチウム-99m標識複合体調製液の犬におけるイメージング：
- 予めペントバルビタール注射液で麻酔を施したビーグル犬（オス、体重15Kg）の桡側皮静脈より、実施例8で得た  $^{99m}\text{Tc}-\text{DRD269}$  複合体調製液（実施例1の化合物とテクネチウム-99mとの複合体）74MBqを投与した。PRISM2000（ $\gamma$ カメラ）により投与後170分でSPECT収集し、撮像
- 25 を行った。図1に示したように、心筋が描出され、心筋シンチグラムを行うための薬剤として有用であることが示唆された。

### 試験例 3

テクネチウム-99m複合体の腫瘍細胞への総取り込みの検討：

基本的には Buck 等 (Cancer Res. 45 巻 6366 頁 19  
5 85 年) 及び Martin 等 (J. Nucl. Med. 37 巻 4 号 6  
S 頁 1996 年) による方法に従い、ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH 及び  
ラット副腎髄質褐色細胞腫 PC12 を用いて、腫瘍へのテクネチウム-99m複  
合体の取り込みをアッセイした。

ヒト神経芽細胞腫の SK-N-SH 細胞及びラット副腎髄質褐色細胞腫の P  
1 0 C12 細胞は  $0.5 \times 10^6$  cells/well で、6 ウェルプレートに播種  
し、3 日間培養した後に実験に用いた。細胞への取り込みは、各培養細胞と実施  
例 8 で得られたテクネチウム-99m 標識複合体 ( $^{99m}\text{Tc-DRD269}$ ) を、  
37℃、5%炭酸ガスインキュベータ内で 30 分間反応させることにより行った。

反応終了後、細胞を冷 PBS (-) で洗浄し、0.1 N 水酸化ナトリウムにて  
1 5 可溶化させた細胞をチューブに回収した。回収した細胞の放射能を  $\gamma$  カウンター  
で測定して、テクネチウム-99m 標識複合体の取り込みを検討した。

その結果は図 2 に示すとおりであり、テクネチウム-99m 複合体は腫瘍細胞  
に取り込まれることが明らかになった。

### 2 0 試験例 4

ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH を用いた実施例 6 のレニウム複合体の取り  
込み：

取り込みのアッセイは、基本的には試験例 3 と同様に、Buck 等及び Mar  
t i n 等による方法に従った。ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH を  $0.5 \times 10$   
2 5  $^6$  cells/well にて 6 ウェルプレートに播種し、培養液を 10% (v/  
v) ウシ胎児血清を含む RPMI 1640 培地とし、37℃、5%炭酸ガスイン

キュベーター内で培養した。以下インキュベーションは、プレインキュベーションを含めて、37℃、5%炭酸ガスインキュベーター内で実施した。3日間の培養後、培地を除去し、アール平衡塩液（EBSS）にて洗浄した。新たにEBSSを添加し、30分間プレインキュベーションしてから、実施例6のレニウム複合体（0、0.1、1、10μM）を添加し、10分間インキュベーションして取り込みのアッセイを行なった。

反応後に、冷リン酸緩衝液（PBS（-））で洗浄し、0.3Nの水酸化ナトリウムにて細胞を溶解後、回収した細胞の放射能をγカウンターにて計測した。

その結果を図3に示す。縦軸は、レニウム複合体がSK-N-SHに取り込まれた速度とし、横軸は、レニウム複合体の濃度としてミカエリス・メンテンプロットを示した。

また、同プロットをラインウェーバー・バルク逆数プロットに変換したものを図4に示した。

以上の結果から、実施例6のレニウム複合体は、*in vitro*でヒト神経芽細胞腫SK-N-SHに取り込まれることが明らかになった。

#### 産業上の利用可能性

本発明のテクネチウム-99m-金属複合体のラットにおける体内動態の結果は上記試験例1に示すとおりであり、テクネチウム-99m-金属複合体は心臓への集積率が高く、適当な時間心臓に保持され、その後、体外に排泄されることが判明した。

また、体内分布における血液中の放射性濃度が低く、心臓/血液比が従来のイメージング剤と比べ非常に大きいことから、イメージング上鮮明な心臓の描出が可能であり、放射性診断薬として好ましい性質を有することが明らかとなった。

そして、本発明のテクネチウム金属複合体の調製液をビーグル犬に投与し、心臓のイメージングを行ったところ、図1に示した通り、鮮明な心臓の撮像が得ら



れ、放射性画像診断薬としての有用性が示された。

更に、本発明のテクネチウムもしくはレニウム金属複合体の放射性画像診断薬または放射性治療薬としての有用性は、上記試験例 3 および 4 で示す通り、ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH およびラット副腎髄質褐色細胞腫 PC12 細胞  
5 を用いたアッセイによって示された。

すなわち、試験例 3 及び 4 における本発明の金属複合体を用いたアッセイの結果では、図 2 ～ 4 に示す通り腫瘍細胞への集積が認められ、ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH およびラット副腎髄質褐色細胞腫 PC12 に取り込まれることが明らかになり、腫瘍疾患領域のイメージング剤として有用であることが示され  
10 た。

以上の結果から、本発明のテクネチウムまたはレニウム金属複合体は、画像診断薬として有用なものであり、また、腫瘍疾患領域のイメージング剤としても有用なものである。

15

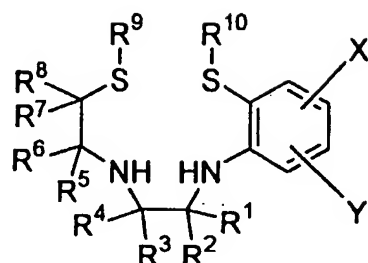
20

25

## 請求の範囲

1. 次の一般式 (I)、

5

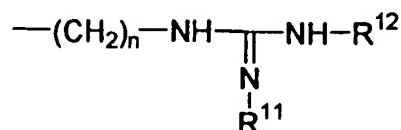


(I)

10

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ水素原子又は置換もしくは非置換のアリール低級アルキル基を示し、 $X$ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基またはアミノ基を示し、 $Y$ は、次の基、

15



(ここで、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ水素原子、低級アルキルオキシカルボニル基又はアリール低級アルキルオキシカルボニル基を示し、 $n$ は1ないし3の整数を示す)

20

で示される置換基を示す]

で表される新規アラルキルグアニジン化合物。

25

2.  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ がいずれも水素原子であり、 $n$ が1である請求項1に記載のアラルキルグアニジン化合物。

3.  $R^9$ および $R^{10}$ がいずれも4-メトキシベンジル基であり、 $R^{11}$ および $R^{12}$ がいずれもt-ブトキシカルボニル基である請求項1または請求項2に記載のアラルキルグアニジン化合物。

5

4.  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、いずれも水素原子である請求項1または請求項2に記載のアラルキルグアニジン化合物。

5. 請求項1ないし4のいずれかの項に記載のアラルキルグアニジン化合物と  
10 放射性金属からなる放射性金属複合体。

6. 放射性金属がテクネチウム-99mである請求項5に記載の放射性金属複合体。

15 7. 放射性金属がレニウム-186/188である請求項5に記載の放射性金属複合体。

8. 請求項5記載の放射性金属複合体を含有する医薬。

20 9. 放射性画像診断薬である請求項8に記載の医薬。

10. 心臓疾患領域のイメージングに使用される請求項9に記載の放射性画像診断薬。

25 11. 腫瘍疾患領域のイメージングに使用される請求項9に記載の放射性画像診断薬。

1 2. 放射性金属がテクネチウム-99mである請求項9ないし11のいずれかの項に記載の放射性画像診断薬。

5 1 3. 放射性治療薬である請求項8に記載の医薬。

1 4. 放射性金属がレニウム-186/188である請求項13に記載の放射性治療薬。

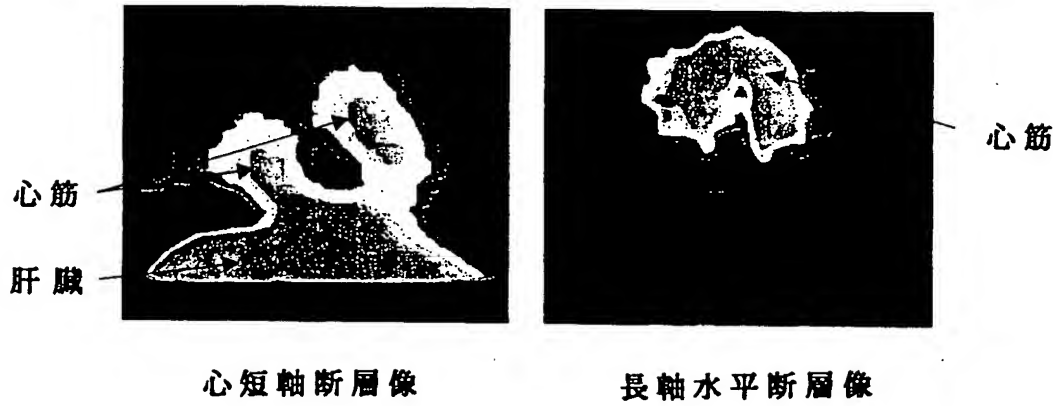
1 0

1 5

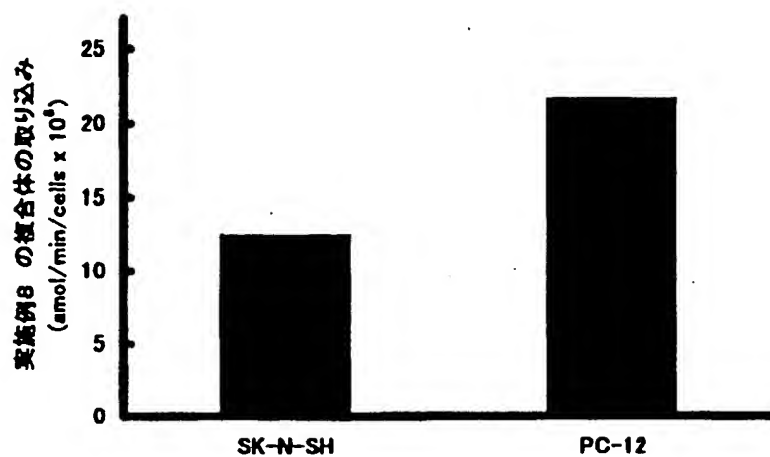
2 0

2 5

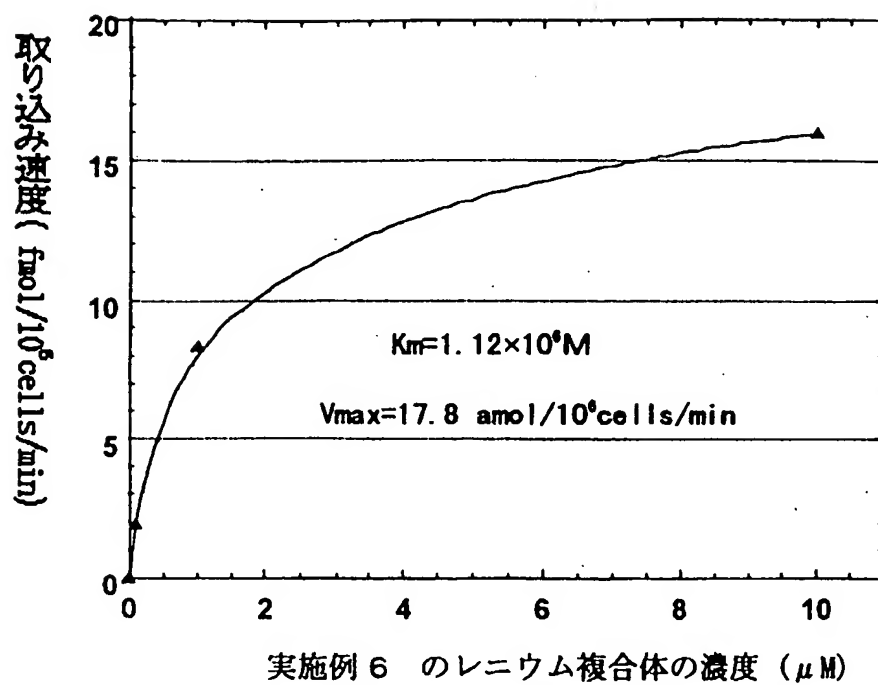
第1図



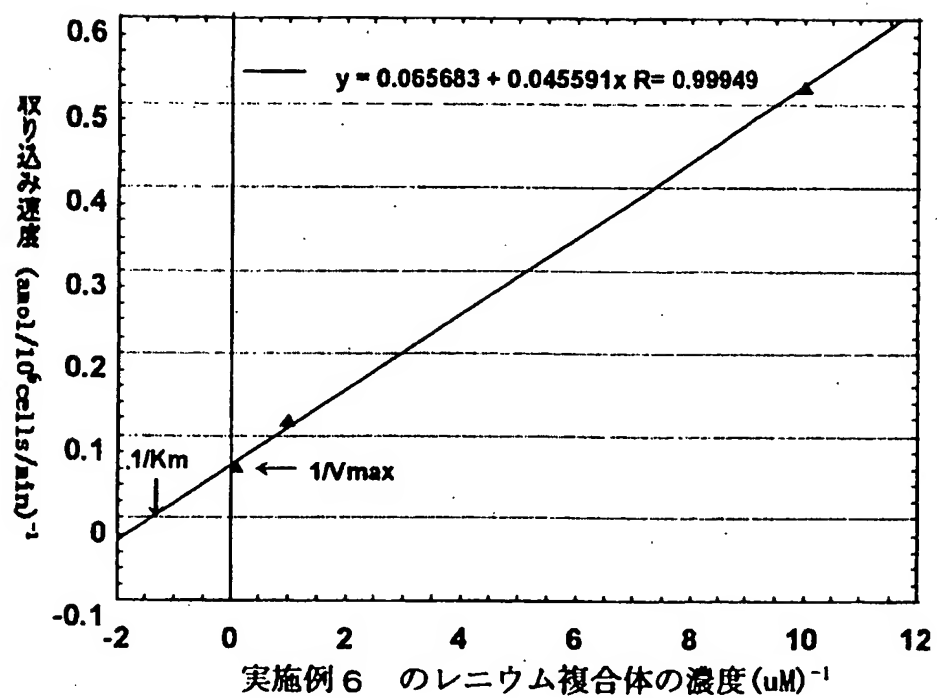
第2図



第3図



第4図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00293

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C323/44, C07F13/00, A61K31/155, A61K31/28, A61K31/216, A61K49/00, A61K51/04 // C07M5:00, A61K103:10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C323/44, C07F13/00, A61K31/155, A61K31/28, A61K31/216, A61K49/00, A61K51/04 // C07M5:00, A61K103:10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-97361, A (NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.), 11 April, 1995 (11.04.95) (Family: none)	1-14
A	US, 5690904, A (Amersham International plc), 25 November, 1997 (25.11.97) (Family: none)	1-14
A	WO, 97/26253, A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 24 July, 1997 (24.07.97) & JP, 2000-503309, A & EP, 882031, A1	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 24 April, 2000 (24.04.00)	Date of mailing of the international search report 02 May, 2000 (02.05.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/00293

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C323/44, C07F13/00, A61K31/155, A61K31/28, A61K31/216, A61K49/00,  
A61K51/04 // C07M5:00, A61K103:10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C323/44, C07F13/00, A61K31/155, A61K31/28, A61K31/216, A61K49/00,  
A61K51/04 // C07M5:00, A61K103:10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 7-97361, A (日本メジフィジックス株式会社) 11. 4月. 1995 (11. 04. 95) (ファミリーなし)	1 ~ 14
A	US, 5690904, A (Amersham International plc) 25. 11月. 1997 (25. 11. 97) (ファミリーなし)	1 ~ 14
A	WO, 97/26253, A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 24. 7月. 1997 (24. 07. 97) & JP, 2000-503309, A & EP, 882031, A1	1 ~ 14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 04. 00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

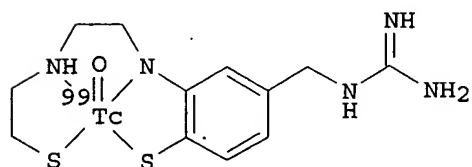
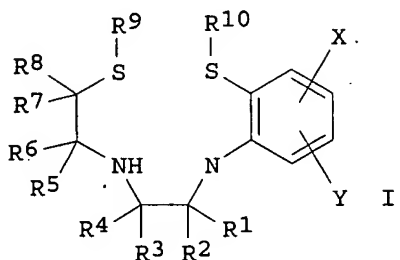
4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

L9 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
 AN 2000:535108 CAPLUS  
 DN 133:159311  
 TI Preparation of aralkylguanidine-metal complexes as radioimaging agents  
 IN Kagotani, Hideaki; Tazawa, Shusaku; Watanabe, Masato; Matoba, Takashi;  
 Oshikiri, Shinobu; Saeki, Hiroyuki; Inoue, Minoru; Miki, Tousaku  
 PA Daiichi Radioisotope Laboratories, Ltd., Japan  
 SO PCT Int. Appl., 49 pp.  
 CODEN: PIXXD2  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1  

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	WO 2000044715	A1	20000803	WO 2000-JP293	20000121 <--
	W: CA, US				
	RW: AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE				
	JP 2000219674	A2	20000808	JP 1999-21224	19990129 <--
PRAI	JP 1999-21224	A	19990129		
OS	MARPAT 133:159311				
GI					

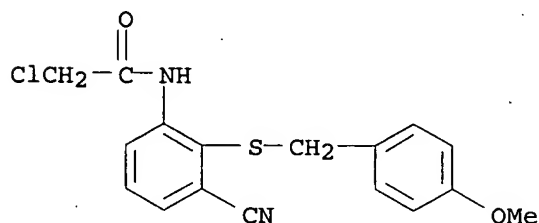


II

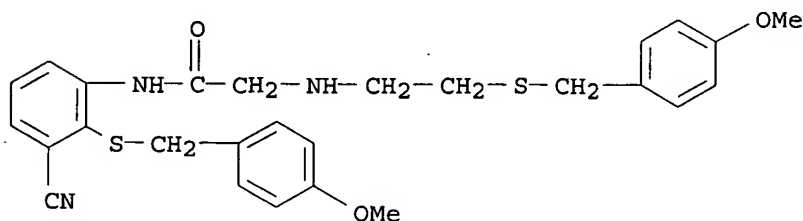
AB Radioactive diagnostic drugs comprise  $^{99m}\text{Tc}$  metal complexes and exhibit high accumulation level for the heart to be excellent in heart imaging. The drugs contain as the active ingredients novel aralkylguanidine compds. represented by formula [I; wherein R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 and R8 are each hydrogen or lower alkyl; R9 and R10 are each hydrogen or aryl-substituted lower alkyl which may be further substituted; X is hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, or amino; and Y is a substituent represented by formula:  $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{:NR}_{11})\text{NHR}_{12}$  (wherein R11 and R12 are each hydrogen, lower alkyloxycarbonyl or aryl-substituted lower alkyloxycarbonyl); and n is an integer of 1 to 3] and radioactive

metal complexes composed of the compds. and radioactive metals, in particular  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{186}\text{Re}$ , or  $^{188}\text{Re}$ . These drugs are useful as radioimaging diagnostic agents for imaging disease sites of heart or tumor or as radiotherapeutic agents. Thus, 12 mg 1-[3-(N,N'-di-tert-butoxycarbonylguanidinomethyl)-2-(4-methoxybenzylthio)phenylamino]-2-[2-(4-methoxybenzylthio)ethylamino]ethane (prepn. given) was dissolved in 0.16 mL  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , treated with 5.1  $\mu\text{L}$  anisole and 48  $\mu\text{L}$   $\text{MeSO}_3\text{H}$ , and stirred at room temp. for approx. 1 h. After distg. off  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  in vacuo, the residue was treated with 5 mL  $\text{H}_2\text{O}$  and washed with 10 mL  $\text{Et}_2\text{O}$ , and the water layer was evapd. in vacuo. The resulting residue was neutralized with 1.0 N and 0.1 N aq.  $\text{NaOH}$ , dissolved in 100 mM sodium phosphate buffer (pH 7.0) to give an aq. ligand soln. of 0.3-0.5 mg/mL concn. To the soln. was added a soln. of sodium pertechnetate (60 mCi/mL, 0.5 mL) and a soln. (0.5 mL) contg. disodium ethylenediaminetetraacetate (1.0 mg/mL) and  $\text{SnCl}_2$  (0.1 mg/mL) for each 2.0 mL of the ligand soln., heated at 105.degree. for 30 min, cooled at room temp. for 15 min, and purified by HPLC to give 1-[3-(guanidinomethyl)-2-mercaptophenylamino]-2-(2-mercaptoethylamino)ethane- $^{99}\text{Tc}$  complex (1:1) (II) (99.5% purity). In an in vivo distribution study, II exhibited high level of accumulation and retention in heart in rat compared to other organs.

IT 285558-64-7P, 3-(2-Chloroacetamido)-2-(4-methoxybenzylthio)benzonitrile 285558-65-8P  
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)  
 (prepn. of aralkylguanidine-metal complexes as radioimaging agents for heart or tumor or as radiotherapeutics)  
 RN 285558-64-7 CAPLUS  
 CN Acetamide, 2-chloro-N-[3-cyano-2-[[4-methoxyphenyl)methyl]thio]phenyl]-(9CI) (CA INDEX NAME)



RN 285558-65-8 CAPLUS  
 CN Acetamide, N-[3-cyano-2-[[4-methoxyphenyl)methyl]thio]phenyl]-2-[[2-[[4-methoxyphenyl)methyl]thio]ethyl]amino]-(9CI) (CA INDEX NAME)



RE.CNT 5 THERE ARE 5. CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD